

Выбор оптимального объема лимфодиссекции в хирургическом лечении рака ободочной кишки: протокол клинического исследования

А.М. Карачун, Л.Л. Панайотти, А.С. Петров

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России;
Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

Контакты: Алексей Михайлович Карачун dr.a.karachun@gmail.com

Введение. Определение оптимального объема вмешательства при выполнении резекций ободочной кишки по поводу рака остается актуальной проблемой современной колопроктологии. Имеющиеся данные свидетельствуют о лучших отдаленных результатах операций, выполненных в соответствии с принципами эмбрионально-ориентированной хирургии и тотальной мезоколонэктомии, в то время как уровень перевязки сосудов остается предметом дискуссий. На сегодняшний день в европейских странах и Северной Америке D3-лимфодиссекция не выполняется рутинно, а в восточных странах, напротив, является стандартом терапии. На сегодняшний день отсутствуют опубликованные данные рандомизированных исследований, сравнивающих отдаленные результаты выполнения D2- и D3-лимфодиссекций.

Материалы и методы. Был разработан протокол многоцентрового исследования для изучения наличия превосходства отдаленных результатов расширенных лимфодиссекций.

Обсуждение. Выбор оптимального объема оперативного вмешательства при резектабельном раке ободочной кишки остается сложной и нерешенной задачей современной онкоколопроктологии. В отсутствие доказательств определение объема лимфодиссекции производится по усмотрению хирурга либо на основании принятых подходов в той или иной клинике.

Заключение. Для объективного определения оптимального объема лимфодиссекции требуется проведение рандомизированных исследований.

Ключевые слова: рак ободочной кишки, тотальная мезоколонэктомия, лимфодиссекция D2, D3, рандомизированное исследование

DOI: 10.17650/2220-3478-2017-7-2-11-19

The choice of optimal lymph node dissection extent in surgical treatment for colon cancer: protocol the clinical trial

A.M. Karachun, L.L. Panayotti, A.S. Petrov

N.N. Petrov National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia;
68 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia

Background. The choice of the best surgical approach to colon cancer treatment remains a complicated and controversial problem of modern coloproctology. Current data shows better long-term outcomes after procedures performed in accordance with embryological layers and concept of complete mesocolic excision, while level of vessel ligation remains debatable. In the US and Europe D3 lymph node dissection is not routinely performed for colon cancer, while in eastern countries it is considered to be a standard. Up-to-date there is no published data from randomized trials comparing long-term outcomes of D2 and D3 dissection.

Materials and methods. A literature review was performed to evaluate current data on colon cancer lymph node dissection. A design of randomized trial was proposed to obtain the evidence on the superiority of D3 over D2 lymph node dissection.

Discussion. As evidence regarding long-term outcomes of D3 lymph node dissection is lacking the choice of lymph node dissection is made according to surgeon's or clinic preferences.

Conclusion. To objectify the preferred lymph node dissection extent randomized controlled studies are needed.

Key words: colon cancer, complete mesocolic excision, lymph node dissection D2, D3, randomized trial

Введение: современное представление о D3-лимфодиссекции и тотальной мезоколонэктомии

D3-лимфодиссекция впервые была предложена в японских рекомендациях по лечению рака ободочной кишки в 1977 г. [1]. С тех пор она является стандартом лечения в Японии, Китае, Корее и Тайване. Данный объем включает удаление параколических, промежуточных и центральных лимфатических узлов (ЛУ). При опухолях правой половины ободочной киш-

ки при D3-лимфодиссекции происходит удаление всех групп ЛУ, расположенных по ходу главных питающих сосудов, являющихся ветвями верхней брыжеечной артерии (подвздошно-ободочная артерия, правая или средняя ободочные артерии). Если участок кишки, пораженный опухолью, кровоснабжается ветвями нижней брыжеечной артерии, то резекции подлежат ЛУ, находящиеся вдоль ствола сосуда (на участке между аортой и местом отхождения левой ободочной ар-

терии) [2]. Диссекция может проводиться изолированно, по ходу основных сосудов, при этом в японских рекомендациях не указывается необходимость выделения клетчатки мезоколон между эмбриональными слоями [3]. Таким образом, в японских рекомендациях большое внимание уделяется уровню обработки сосудов и удаляемым группам ЛУ, в то время как слой, в котором происходит мобилизация кишки, подробно не описывается.

В Европе акцент в большей степени делается на принципы эмбрионально-ориентированной хирургии и определение слоя мобилизации ободочной кишки. Концепция тотальной мезоколонэктомии (complete mesocolon excision, CME) вызывает в последние годы большой интерес как методика, способная снизить частоту местных рецидивов и увеличить выживаемость у пациентов со злокачественными опухолями ободочной кишки. Концепция CME является продолжением концепции тотальной мезоректумэктомии (total mesorectumectomy, TME) — общепризнанной методики, широко применяемой при раке прямой кишки. Внедрение TME в широкую хирургическую практику привело к снижению частоты возникновения местных рецидивов и увеличению выживаемости пациентов [4]. При TME диссекция осуществляется вдоль мезоректальной фасции. При CME слой хирургической диссекции проходит между висцеральной и париетальной фасциями. Таким образом, обе методики обеспечивают выполнение принципа футлярности и базируются на эмбрионально-ориентированной хирургии.

Концепция CME, предложенная К. Hohenberger и соавт. в 2009 г. и продемонстрированная в клинике Эрланген, может считаться традиционным западным подходом. Согласно методике CME ключевым аспектом операции является острое прецизионное разделение эмбриональных слоев — мобилизация ободочной кишки вдоль фасции с сохранением целостности футляра, содержащего лимфатический аппарат удаляемой части кишки. При этом уровень перевязки сосудов и группы удаляемых ЛУ не являются однозначно определенными. Как правило, техника CME сочетается с высокой перевязкой сосудов (central vascular ligation, CVL). CVL не эквивалентна D3: питающий сосуд может быть лигирован как у основания, так и на расстоянии до 1 см от места отхождения [5].

Таким образом, западная и восточная концепции резекции ободочной кишки в определенной степени схожи, однако акцентируют внимание на разных аспектах операции. Японский подход D3-лимфодиссекции подразумевает высокую точность в определении удаляемых групп ЛУ, без однозначного указания слоя диссекции; европейский подход CME, напротив, подробно описывает эмбриональный слой диссекции при мобилизации, неоднозначно определяя уровень перевязки сосудов. Тем не менее существуют и разли-

чия между техниками, в том числе в определении объема резецируемой кишки. При сравнении послеоперационного материала, представленного клиникой Эрланген и японскими клиниками, было выявлено, что в Японии резецируются меньшие по длине участки кишки и удаляется меньшее количество ЛУ; это связано с тем, что японцы придерживаются позиции «экономного» удаления органа, а европейцы выполняют стандартные гемиколэктомии и резекции ободочной кишки [6].

С точки зрения хирургической техники существуют разные варианты комбинаций вышеописанных методик. CME может сочетаться с различными уровнями лимфодиссекции, так же как при любом уровне перевязки сосудов может соблюдаться или нарушаться принцип футлярности при удалении препарата [7].

Сторонники CME с CVL считают, что данная методика соответствует всем онкологическим принципам, и видят главное ее преимущество в удалении максимального числа ЛУ. Это способствует более точному стадированию заболевания и назначению адекватной адъювантной терапии [8]. Кроме того, было показано, что удаление 28 и более ЛУ ассоциировано с увеличением выживаемости у пациентов с N0 [9]. Выполнение CME способствует удалению практически всех лимфогенных метастазов [10]. Нарушение фасциального футляра при CME, напротив, ведет к ухудшению выживаемости [11, 12]. Преимуществом CME также является возможность стандартизировать технику хирургического вмешательства при раке ободочной кишки и тем самым улучшить качество лечения [9, 13].

Однако существует и противоположное мнение об объеме лимфодиссекции. Некоторые авторы считают, что удаление всех брыжеечных ЛУ является излишним, а эффект от лимфодиссекции недоказанным [14, 15]. Имеет место точка зрения, что хорошие результаты лечения после выполнения CME с CVL являются не чем иным, как следствием хорошей хирургической техники [16]. При этом расширение объема вмешательства приводит к большему числу послеоперационных осложнений и функциональных нарушений, чем при стандартных резекциях [17]. Так, перевязка подвздошно-ободочной артерии вблизи верхней брыжеечной артерии может приводить к тяжелой диарее, парааортальной диссекции и лигирование нижней брыжеечной артерии у аорты — к повреждению гипогастриального сплетения, нарушению сексуальной функции и урологическим проблемам [5].

Ряд авторов опубликовали данные о значительном снижении частоты местных рецидивов и увеличении 5-летней выживаемости после выполнения CME с CVL [9, 18–26]. Увеличения частоты осложнений или показателей смертности в этих исследованиях не обнаружено. Наиболее показательные результаты при выполнении открытой CME были продемонстри-

рованы W. Hohenberger и соавт. в 2009 г. [9]. При выполнении СМЕ в клинике Эрланген было достигнуто снижение частоты местных рецидивов с 6,5 до 3,6 % и увеличение 5-летней раковоспецифической выживаемости с 82,1 до 89,1 %. Стандартизация методики СМЕ, дополненной высокой перевязкой сосудов, позволила E. L. Vokey и соавт. наблюдать увеличение общей выживаемости с 48 до 63 %, а раковоспецифической — с 66 до 76 % [19].

K. E. Storli и соавт. изучили результаты выполнения СМЕ при раннем раке ободочной кишки T1–2N0: общая 3-летняя выживаемость после СМЕ составила 88,1 % (79,0 % в группе сравнения), безрецидивная выживаемость — 82,1 % (79,0 % в группе сравнения) [25].

K. Kotake и соавт. рассматривали преимущества D3-лимфодиссекции при местно-распространенном раке ободочной кишки в ретроспективном исследовании на основании информации, имеющейся в японской базе данных. По результатам статистического анализа, расширенная лимфодиссекция обеспечивает увеличение общей выживаемости по сравнению с пациентами, которым выполнена диссекция в объеме D2. Также отмечено, что при выполнении D3-лимфодиссекции удаляется большее число ЛУ (в среднем 21,8 против 14,9 в группе сравнения) [27].

Представляют интерес данные, полученные C. A. Bertelson и соавт. при сравнении результатов лечения 2 групп больных — перенесших СМЕ и стандартную резекцию. Показано увеличение 4-летней безрецидивной выживаемости (85,8 и 75,9 % соответственно), однако статистически достоверной разницы в общей выживаемости не обнаружено. Кроме того, увеличение безрецидивной выживаемости регистрировалось только у пациентов с I и II стадиями заболевания, но не с III. Продemonстрировано снижение частоты местных рецидивов при выполнении СМЕ (11,3 % против 16,2 % в группе сравнения). При проведении многофакторного регрессионного анализа показано, что СМЕ является независимым предиктором повышения безрецидивной выживаемости для пациентов с I–III стадиями заболевания [18].

В ходе исследования MRC CLASSICC N. P. West и соавт. изучили морфологию плоскости резекции ободочной кишки. По аналогии с принципами изучения удаленного препарата прямой кишки авторы описали 3 возможных слоя выделения кишки: мезоколический, интрамезоколический и мышечный. Обнаружено, что лишь в 32 % случаев диссекция выполнялась в мезоколическом слое. Показано, что общая выживаемость пациентов, которым выполнена резекция в пределах интактного фасциального футляра, на 15 % выше, чем у пациентов, которым произвели резекцию по мышечной оболочке [12].

Таким образом, принципы эмбрионально-ориентированной хирургии и данные исследований диктуют необходимость выполнения мобилизации в мезоколи-

ческом слое для улучшения результатов хирургического лечения пациентов с опухолями ободочной кишки в качестве стандартного вмешательства. При этом преимущества расширения объема лимфодиссекции (удаление групп ЛУ, относящихся к уровню D3) остаются предметом дискуссии. Непосредственные и отдаленные результаты выполнения D3-лимфодиссекции при раке ободочной кишки требуют дальнейших исследований и сопоставления с результатами выполнения D2-лимфодиссекции.

В настоящее время проводится ряд клинических рандомизированных исследований результатов выполнения СМЕ и расширенной лимфодиссекции. Первичными конечными точками являются число удаленных ЛУ при выполнении лапароскопических резекций ободочной кишки в исследовании LCME [9], а также 3-летняя безрецидивная выживаемость после лапароскопических правосторонних гемиколэктомий RELARC и SLRC [29, 30]. Все 3 исследования оценивают результаты лапароскопических вмешательств, а оценка безрецидивной выживаемости проводится после выполнения только правосторонних гемиколэктомий.

Обращает на себя внимание тот факт, что при идеологическом единстве выбора групп сравнения в упомянутых исследованиях — сопоставление стандартного и расширенного вмешательств — отсутствует терминологическое единообразие. Так, исследования LCME и SLRC сравнивают СМЕ с D3-лимфодиссекцией, в то время как RELARC сопоставляет результаты СМЕ и D2.

Таким образом, в настоящее время нет доступных данных о рандомизированных многоцентровых исследованиях отдаленных результатов проведения D2- и D3-лимфодиссекций при выполнении резекции ободочной кишки по поводу опухолей, локализованных как в правой, так и в левой половине, без ограничения возможного доступа вмешательства.

Ввиду отсутствия убедительных доказательных данных о преимуществе отдаленных результатов выполнения расширенной лимфодиссекции при резекции ободочной кишки нами был разработан протокол многоцентрового рандомизированного исследования онкологических результатов выполнения D3-лимфодиссекций при раке ободочной кишки (COLD-trial).

Основные положения протокола многоцентрового рандомизированного исследования онкологических результатов выполнения D3-лимфодиссекций при раке ободочной кишки

Основная цель исследования — определить, превосходят ли отдаленные результаты выполнения расширенных D3-лимфодиссекций при раке ободочной кишки результаты лимфодиссекций в объеме D2.

Вторичные цели исследования — определить, существуют ли различия в непосредственных результатах

D2- и D3-лимфодиссекций, оценить качество открытых и лапароскопических резекций ободочной кишки.

Дизайн исследования. Работа является рандомизированным исследованием III фазы, оценивающим отдаленные результаты D2- и D3-лимфодиссекций при раке ободочной кишки. Пациенты, удовлетворяющие критериям включения и подписавшие информированное согласие, будут рандомизированы в 2 группы для выполнения D2- или D3-лимфодиссекций в соотношении 1:1 согласно предварительно созданному списку рандомизации в блоках [31]. После периода стационарного лечения, во время которого будут оцениваться основные параметры течения послеоперационного периода, планируется 5-летнее наблюдение. Будет произведен набор 768 пациентов в центрах в Санкт-Петербурге, Москве, а также в других медицинских учреждениях, подавших заявку на участие в исследовании после начала набора пациентов. Включение центров производится после прохождения ими процедуры регистрации.

Рандомизация будет производиться через главный центр исследования (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова). При рандомизации пациенты будут стратифицированы по полу, возрасту, виду предполагаемого вмешательства (правосторонняя/левосторонняя гемиколэктомия, резекция сигмовидной кишки), стадии N и M, исследовательскому центру.

Конечные точки исследования. Первичная конечная точка — общая выживаемость (за время наблюдения).

Вторичные конечные точки:

- безрецидивная выживаемость (местный рецидив или отдаленные метастазы за период наблюдения);
- непосредственные результаты лечения (первые 30 сут после операции);
- соотношение открытых и лапароскопических вмешательств;
- структура лимфогенного метастазирования;
- качество выполнения СМЕ при открытых и лапароскопических вмешательствах;
- качество выполнения лимфодиссекции при открытых и лапароскопических вмешательствах;
- качество жизни пациентов после D2- и D3-лимфодиссекций.

Критерии включения и исключения. Критерии включения пациентов в исследование: наличие гистологически верифицированной аденокарциномы ободочной кишки (слепой кишки, восходящей ободочной кишки, печеночного изгиба ободочной кишки, поперечной ободочной кишки, селезеночного изгиба ободочной кишки, нисходящей ободочной кишки, сигмовидной кишки); стадия заболевания по 7-й версии TNM T1–4aN0–2M0–1 (с резектабельными метастазами) на основании данных предоперационного обследования (колоноскопия, компьютерная томогра-

фия органов грудной клетки и брюшной полости); установленные клинически показания к выполнению резекции ободочной кишки; статус по шкале ECOG 0–2; возраст более 18 лет; подписанное информированное согласие.

Критерии исключения пациентов из исследования: наличие терапевтических или психических причин, затрудняющих принятие решения об участии в исследовании пациентом; беременность или период лактации; наличие сопутствующей патологии, являющейся абсолютным противопоказанием для оперативного лечения, синхронных злокачественных опухолей, инвазии в соседние органы, нерезектабельных отдаленных метастазов, острого нарушения кишечной проходимости, кровотечения, перфорации опухоли; наличие показаний к выполнению изолированной резекции поперечной ободочной кишки; предшествующая неoadъювантная химиотерапия.

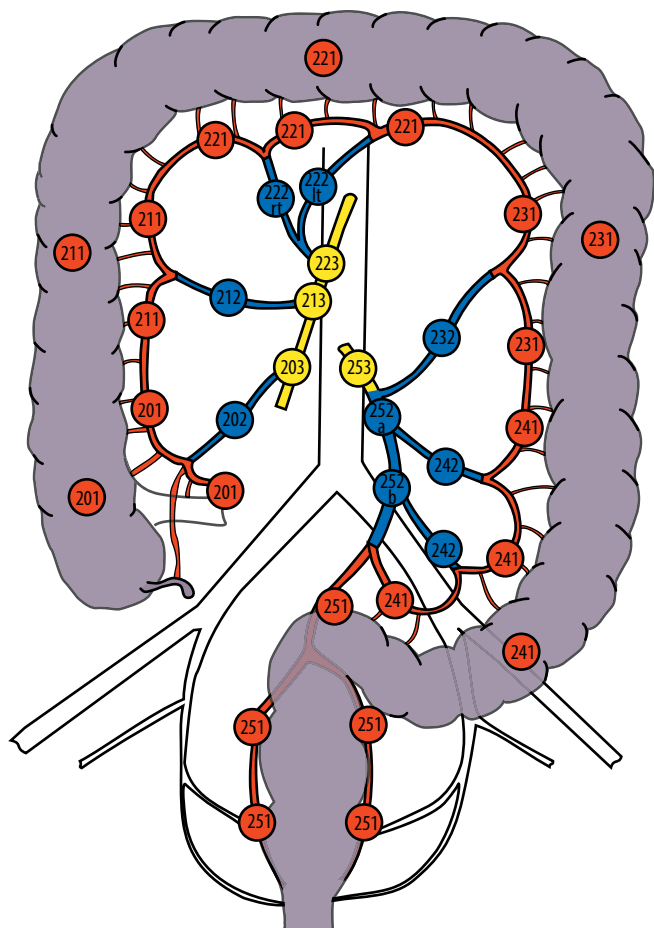
Контроль качества. В центре, участвующем в исследовании, должно выполняться не менее 50 резекций ободочной кишки по поводу рака в год. Необходимо наличие условий для выполнения стадирования, лечения, оценки морфологического материала и наблюдения согласно требованиям протокола. Необходимо разрешение локального этического комитета центра для проведения исследования.

Для участия в исследовании хирургам необходимо иметь опыт выполнения не менее 20 D3-лимфодиссекций и 20 D2-лимфодиссекций по поводу рака ободочной кишки. Производится раздельная регистрация для выполнения открытых и лапароскопических операций. Необходимо предоставить по 2 немонтированных записи оперативных вмешательств для правого и левого флангов (или резекции сигмовидной кишки) с выполнением D2- и D3-лимфодиссекции.

Для контроля качества оперативных вмешательств в каждом центре обязательным является предоставление фотоматериалов, позволяющих оценить уровень лимфодиссекции и обработки сосудов, — фотографии всех сосудов с клипсами до пересечения.

Патоморфологическое исследование. Одним из членов хирургической бригады, принимавшей участие в операции, производится маркировка групп ЛУ на свежем препарате (необходимо учитывать уровень выполненной лимфодиссекции, обозначить номера групп ЛУ согласно японской классификации (см. рисунок). При маркировке отдельно выделяются проксимальная порция 252-й группы ЛУ (между левой ободочной артерией и 1-й сигмовидной) — обозначается как 252A — и дистальная порция от 1-й сигмовидной артерии до 251-й группы ЛУ — обозначается как 252B.

При проведении патоморфологического исследования необходимо оценить следующие макро- и микрохарактеристики препарата:



Классификация групп лимфатических узлов
Classification of lymph node groups

- линейный размер опухоли;
- длина резецированного участка толстой кишки;
- длина резецированного участка тонкой кишки (если применимо);
- расстояние от краев резекции до края опухоли;
- расстояние от края опухоли до уровня перевязки ближайшей магистральной артерии;
- расстояние от места перевязки артерии до ближайшей кишечной стенки;
- площадь резецированного мезоколона;
- оценка качества СМЕ и расстояния от края опухоли до циркулярного края резекции;
- гистологический тип опухоли;
- степень дифференцировки опухоли;
- глубина инвазии опухоли;
- поражение ЛУ (число удаленных и пораженных ЛУ с разделением по группам).

Оперативное вмешательство. На этапе скрининга зарегистрированным в исследовании хирургом определяется объем резекции ободочной кишки и предполагаемый доступ в соответствии с тем, для каких операций производилась регистрация хирурга. Указываются сосуды, которые согласно расположению опухоли и планируемому вмешательству подлежат обработке. Именно эти сосуды и должны быть обработаны

в зоне D2 или D3 в зависимости от рандомизации. Рандомизация не подразумевает изменение плана операции, а лишь определяет уровень обработки заявленных до рандомизации сосудов.

Указывается мнение хирурга о выполненном объеме лимфодиссекции, группе удаленных ЛУ, о том, соответствовал ли выполненный объем лимфодиссекции группе рандомизации, а также производится оценка качества лимфодиссекции, СМЕ и операции в целом. Прилагаются фотографии сосудов с клипсами до пересечения. В случае, если выполнен больший или меньший объем лимфодиссекции, указывается причина.

Принципы выполнения оперативных вмешательств.

Основные принципы оперативного вмешательства включают, но не ограничиваются:

- прецизионной работой с разделением тканей в пределах эмбриональных слоев острым путем (соблюдение принципов СМЕ);
- обеспечением адекватного онкологического клиренса — обработка сосуда не дистальнее уровня D2, отступ от видимого края опухоли по кишке не менее 5 см;
- при визуализации метастатически измененных апикальных ЛУ и наличии технической возможности рекомендовано их удаление вне зависимости от группы, в которую был рандомизирован пациент;
- формированием ручного или аппаратного анастомоза без натяжения, безопасной мобилизацией печеночного и селезеночного изгибов.

Определение объема D2-лимфодиссекции (подразумевает удаление мезоколических ЛУ):

- при правосторонней гемиколэктомии обрабатываются подвздошно-ободочная и правая ободочная артерии — удаляются 202-я, 212-я группы ЛУ по японской классификации (см. рисунок);
- при расширенной правосторонней гемиколэктомии обрабатываются подвздошно-ободочная, правая ободочная и средняя ободочная артерии — удаляются 202, 212 и 222-я группы ЛУ;
- при левосторонней гемиколэктомии обрабатывается нижняя брыжеечная артерия, удаляются 232, 242, 252-я группы ЛУ (допускается перевязка левой ободочной артерии у места отхождения от нижней брыжеечной артерии, в таком случае не выполняется диссекция 242-й и 252-й групп ЛУ);
- при расширенной левосторонней гемиколэктомии обрабатываются нижняя брыжеечная и средняя ободочная артерии — удаляются 222, 232, 242 и 252-я группы ЛУ (допускается перевязка левой ободочной артерии у места отхождения от нижней брыжеечной артерии,

в таком случае не выполняется диссекция 242-й и 252-й групп ЛУ);

- при резекции сигмовидной кишки обрабатывается нижняя брыжеечная артерия — удаляются 242-я и 252-я группы ЛУ.

Определение объема D3-лимфодиссекции:

- при правосторонней гемиколэктомии обрабатываются подвздошно-ободочная и правая ободочная артерии — удаляются 202, 203, 212 и 213-я группы ЛУ;
- при расширенной правосторонней гемиколэктомии обрабатываются подвздошно-ободочная, правая ободочная и средняя ободочная артерии — удаляются 202, 203, 212, 213, 222 и 223-я группы ЛУ;
- при левосторонней гемиколэктомии обрабатывается нижняя брыжеечная артерия, удаляются 232, 242, 252 и 253-я группы ЛУ (допускается скелетизация нижней брыжеечной артерии со смещением 253-й группы ЛУ в сторону препарата и пересечение левой ободочной артерии (242-я и 252-я группы ЛУ в таком случае не удаляются));
- при расширенной левосторонней гемиколэктомии обрабатываются нижняя брыжеечная и средняя ободочная артерии — удаляются 222, 223, 232, 242, 252 и 253-я группы ЛУ (допускается скелетизация нижней брыжеечной артерии со смещением 253-й группы ЛУ в сторону препарата и пересечение левой ободочной артерии (242-я и 252-я группы ЛУ в таком случае не удаляются));
- при резекции сигмовидной кишки обрабатывается нижняя брыжеечная артерия — удаляются 242, 252 и 253-я группы ЛУ.

При выполнении обоих объемов лимфодиссекции удаляются параколические узлы, соответствующие резецируемому участку кишки.

Таким образом, под расширенной гемиколэктомией понимается операция, в ходе которой вследствие расположения опухоли требуется перевязка средних ободочных сосудов. В зависимости от уровня их перевязки возможно выполнение расширенной гемиколэктомии с D2- или D3-лимфодиссекцией.

При оценке качества оперативного вмешательства будут использованы следующие анатомические ориентиры.

Левый фланг и сигмовидная кишка:

- D2 — нижняя брыжеечная артерия обработана тотчас центрального отхождения левой ободочной артерии. Структуры глубже фасции Тольда (парааортальные нервные сплетения и стенка аорты) не видны;
- D3 — нижняя брыжеечная артерия обработана с выделением стенки аорты и смещением 253-й группы ЛУ в сторону препарата,

мезоколический слой на этом уровне нарушается для выполнения заданного объема диссекции.

Правый фланг:

- D2 — пересечение подвздошно-ободочной артерии на уровне корня брыжейки ободочной кишки, центральнее проекции нижнего края двенадцатиперстной кишки; ствол верхней брыжеечной вены не обнажается. При необходимости обработки правых ободочных сосудов последние пересекаются по краю мобилизации брыжейки, при необходимости обработки средних ободочных сосудов пересекаются на уровне корня брыжейки без обнажения стенки верхней брыжеечной вены;
- D3 — обязательным элементом является обнажение передней полуокружности верхней брыжеечной вены. Клипирование артерий осуществляется с обнажением сегмента клипируемой артерии между верхней брыжеечной артерией и веной. Пересечение артерий тотчас у места отхождения с визуализацией стенки верхней брыжеечной артерии и смещением 203, 213 и 223-й групп ЛУ в препарат.

Послеоперационное лечение. Лечение в послеоперационном периоде проводится согласно стандартам, принятым в центре. Основные параметры течения послеоперационного периода указываются в индивидуальной регистрационной карте. В случае возникновения осложнений последние классифицируются по Clavien—Dindo.

Наблюдение за пациентами. Послеоперационное наблюдение включает обследование (компьютерная томография органов грудной клетки и брюшной полости, колоноскопия) через 6, 12 мес, далее ежегодно в течение периода наблюдения, а также осмотры или (при невозможности явки на осмотр) телефонные звонки через 30 дней после операции, далее — каждые 3 мес в течение 5 лет после операции (см. таблицу). Во время наблюдения отмечается развитие осложнений, этапы дополнительного лечения, регистрируются выявленные рецидивы.

Статистические подсчеты. При определении объема выборки использовались имеющиеся данные популяционных исследований выживаемости больных [32], согласно которым средняя 5-летняя выживаемость пациентов, страдающих раком ободочной кишки, составляет 50 %. Предполагаемая выживаемость при выполнении расширенных лимфодиссекций на основании опроса хирургов увеличивается на 10 %. При расчете объема выборки с помощью программного обеспечения Med Calc (функция определения объема выборки для анализа выживаемости (*log-rank*-тест) по методу D. Machin и соавт. [33], исходя из предполагаемой выживаемости больных, объем выборки составил 762 пациента. При расчете объема выборки иссле-

График визитов, обследования и наблюдения в ходе исследования
Schedule of visits, examinations, and observations during the study

Вид исследования Type of research	Скрининг Screening	Рандомизация Randomization	Операция Operation	Послеоперационный период Postoperative period	30 дней 30 days	3 мес 3 months	6 мес 6 months	12 мес 12 months	2 года 2 years	3 года 3 years	4 года 4 years	5 лет 5 years
Информированное согласие Informed consent	✓											
Осмотр/анамнез Examination/anam- nesis	✓											
Осмотр/телефон- ный звонок Examination/phone call					✓	✓*	✓*	✓*	✓*	✓*	✓*	✓*
Колоноскопия Colonoscopy	✓						✓	✓	✓	✓	✓	✓
Гистологическое заключение Histological report	✓											
Компьютерная томография органов брюшной полости и грудной клетки Abdominal and chest computed tomography	✓						✓	✓	✓	✓	✓	✓
Раково-эмбрио- нальный антиген Carcinoembryonic antigen	✓					✓*	✓*	✓*	✓*	✓*	✓*	✓*
Лабораторные анализы Lab tests	✓											
Заключение анесте- зиолога/терапевта Anesthesiologist's/ general physician's report	✓											
Качество жизни Quality of life	✓				✓	✓		✓		✓		✓
Планирование операции Surgery planning	✓											
Нежелательные явления Adverse events	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

* Телефонный звонок, осмотр и анализ крови на раково-эмбриональный антиген осуществляются каждые 3 мес в период наблюдения.

* Phone call, examination, and carcinoembryonic antigen test are performed every 3 months during the follow up.

дования, направленного на выявление статистического превосходства по методу С. Chow и соавт. и J. Lachin и соавт. [34, 35], реализованному программным обеспечением PASS, при значениях $\alpha = 0,05$ и $\beta = 80,00$ %, при ожидаемой потере для наблюдения 15 %, в случае равномерного набора в течение 3 лет и последующего 5-летнего наблюдения необходимый объем выборки составляет 768 пациентов. С учетом схожести полученных разными способами результатов принято решение окончательным объемом выборки признать большее число пациентов – 768.

Анализ полученных данных будет проводиться по принципу «намеренного вида лечения», таким образом, что пациенты, рандомизированные в ту или иную группу, будут анализироваться в «своей» группе, вне зависимости от фактически полученного лечения.

Для оценки достоверности различия первичной конечной точки будут использоваться анализ кривых Каплана–Майера по общей выживаемости и *log-rank*-тест. Для статистического анализа вторичных точек будет применен комплексный статистический пакет в соответствии с природой полученных данных.

Предполагая наличие возможной разницы в 5-летней выживаемости в 10 %, вывод о превосходстве D3-лимфодиссекции будет сделан при простом статистическом превосходстве выживаемости в группе D3 над D2.

Обсуждение

Выбор оптимального объема оперативного вмешательства при резектабельном раке ободочной кишки остается сложной и нерешенной задачей современной онкоколопроктологии. В отсутствие доказательных

данных относительно объема лимфодиссекции ее определение производится на усмотрение хирурга либо на основании принятых подходов в той или иной клинике.

Для сравнения отдаленных результатов выполнения D2- и D3-лимфодиссекций разработан протокол многоцентрового рандомизированного исследования COLD-trial. В литературе доступны данные о рандомизированных исследованиях результатов лапароскопических вмешательств при локализации опухоли в правой половине ободочной кишки, что делает COLD-trial первым в мире исследованием, включающим как левый, так и правый фланги ободочной кишки, а также как открытые, так и лапароскопические операции.

Проведение данного исследования позволит получить ответ на вопрос, имеется ли превосходство отдаленных результатов выполнения D3-лимфодиссекции (первичная конечная точка), а также позволит оценить непосредственные результаты D2- и D3-лимфодиссекций, открытых и лапароскопических операций, морфологические характеристики препаратов и качество жизни больных после различных вмешательств (вторичные конечные точки).

Заключение

Для определения оптимального объема лимфодиссекции при выполнении резекций ободочной кишки по поводу рака необходимы данные рандомизированных многоцентровых исследований, оценивающих отдаленные результаты вмешательств. Дизайн исследования COLD-trial позволит получить доказательные данные уровня 1b в отношении отдаленных результатов D3-лимфодиссекции.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rectum J.R. General rules for clinical and pathological studies on cancer of the colon, rectum and anus. Part II. Histopathological classification. Jpn J Surg 1983;13(6):574–98. PMID: 6672391.
2. Watanabe T, Itabashi M., Shimada Y. et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) Guidelines 2014 for treatment of colorectal cancer. Int J Clin Oncol 2015;20(2):207–39. DOI: 10.1007/s10147-015-0801-z.
3. Toyota S., Ohta H., Anazawa S. Rationale for extent of lymphadenectomy for right colon cancer. Dis Colon Rectum 1995;38(7):705–11. PMID: 7607029.
4. Martling A.L., Holm T., Rutqvist L.E. et al. Effect of a surgical training programme on outcome of rectal cancer in the County of Stockholm. Stockholm Colorectal Cancer Study Group, Basingstoke Bowel Cancer Research Project. Lancet 2000;356(9224):93–6. PMID: 10963244.
5. Sondenaa K., Quirke P., Hohenberger W. et al. The rationale behind complete mesocolic excision (CME) and a central vascular ligation for colon cancer in open and laparoscopic surgery: proceedings of a consensus conference. Int J Colorectal Dis 2014;29(4):419–28. DOI: 10.1007/s00384-013-1818-2.
6. West N.P., Kobayashi H., Takahashi K. et al. Understanding optimal colonic cancer surgery: comparison of Japanese D3 resection and European complete mesocolic excision with central vascular ligation. J Clin Oncol 2012;30(15):1763–9. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.3992.
7. Gouvas N., Agalianos C., Papaparaskeva K. et al. Surgery along the embryological planes for colon cancer: a systematic review of complete mesocolic excision. Int J Colorectal Dis 2016;31(9):1577–94. DOI: 10.1007/s00384-016-2626-2.
8. Tsai H.L., Lu C.Y., Hsieh J.S. et al. The prognostic significance of total lymph node harvest in patients with T2–4N0M0 colorectal cancer. J Gastrointest Surg 2007;11(5):660–5. DOI: 10.1007/s11605-007-0119-x. PMID: 17468927.
9. Hohenberger W., Weber K., Matzel K. et al. Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation – technical notes and outcome. Colorectal Dis 2009;11(4):354–64;discussion 364–5. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2008.01735.x.
10. Kessler H., Hohenberger W. Extended lymphadenectomy in colon cancer

- is crucial. *World J Surg* 2013;37(8):1789–98. DOI: 10.1007/s00268-013-2130-6.
11. West N.P., Hohenberger W., Weber K. et al. Complete mesocolic excision with central vascular ligation produces an oncologically superior specimen compared with standard surgery for carcinoma of the colon. *J Clin Oncol* 2010;28(2):272–8. DOI: 10.1200/JCO.2009.24.1448.
12. West N.P., Morris E.J., Rotimi O. et al. Pathology grading of colon cancer surgical resection and its association with survival: a retrospective observational study. *Lancet Oncol* 2008;9(9):857–65. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70181-5.
13. West N.P., Sutton K.M., Ingeholm P. et al. Improving the quality of colon cancer surgery through a surgical education program. *Dis Colon Rectum* 2010;53(12):1594–603. DOI: 10.1007/DCR.0b013e3181f433e3.
14. Willaert W., Ceelen W. Extent of surgery in cancer of the colon: is more better? *World J Gastroenterol* 2015;21(1):132–8. DOI: 10.3748/wjg.v21.i1.132.
15. Willaert W., Mareel M., Van De Putte D. et al. Lymphatic spread, nodal count and the extent of lymphadenectomy in cancer of the colon. *Cancer Treat Rev* 2014;40(3):405–13. DOI: 10.1016/j.ctrv.2013.09.013.
16. Liang J., Fazio V., Lavery I. et al. Primacy of surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 2015;102(7):847–52. DOI: 10.1002/bjs.9805.
17. Rosenberg J., Fischer A., Haglund E. Current controversies in colorectal surgery: the way to resolve uncertainty and move forward. *Colorectal Dis* 2012;14(3):266–9. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2011.02896.x.
18. Bertelsen C.A., Neuenschwander A.U., Jansen J.E. et al. Disease-free survival after complete mesocolic excision compared with conventional colon cancer surgery: a retrospective, population-based study. *Lancet Oncol* 2015;16(2):161–8. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71168-4.
19. Bokey E.L., Chapuis P.H., Dent O.F. et al. Surgical technique and survival in patients having a curative resection for colon cancer. *Dis Colon Rectum* 2003;46(7):860–6. DOI: 10.1097/01.DCR.0000074731.78773.BB. PMID: 12847357.
20. Chang G.J., Rodriguez-Bigas M.A., Skibber J.M., Moyer V.A. Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(6):433–41. DOI: 10.1093/jnci/djk092. PMID: 17374833.
21. Eiholm S., Ovesen H. Total mesocolic excision versus traditional resection in right-sided colon cancer – method and increased lymph node harvest. *Dan Med Bull* 2010;57(12):A4224. PMID: 21122462.
22. Galizia G., Lieto E., DeVita F. et al. Is complete mesocolic excision with central vascular ligation safe and effective in the surgical treatment of right-sided colon cancers? A prospective study. *Int J Colorectal Dis* 2014;29(1):89–97. DOI: 10.1007/s00384-013-1766-x.
23. Mukai M., Ito I., Mukoyama S. et al. Improvement of 10-year survival by Japanese radical lymph node dissection in patients with Dukes' B and C colorectal cancer: a 17-year retrospective study. *Oncol Rep* 2003;10(4):927–34. PMID: 12792747.
24. Siani L.M., Pulica C. Laparoscopic complete mesocolic excision with central vascular ligation in right colon cancer: Long-term oncologic outcome between mesocolic and non-mesocolic planes of surgery. *Scand J Surg* 2015;104(4):219–26. DOI: 10.1177/1457496914557017.
25. Storli K.E., Sondenaa K., Furnes B. et al. Short term results of complete (D3) vs. standard (D2) mesenteric excision in colon cancer shows improved outcome of complete mesenteric excision in patients with TNM stages I–II. *Tech Coloproctol* 2014;18(6):557–64. DOI: 10.1007/s10151-013-1100-1.
26. Tagliacozzo S., Accordino M., Tocchi A. Extended lymphadenectomy during resection of cancer of the right colon. *Eur J Surg* 1994;160(3):179–81. PMID: 8003571.
27. Kotake K., Mizuguchi T., Moritani K. et al. Impact of D3 lymph node dissection on survival for patients with T3 and T4 colon cancer. *Int J Colorectal Dis* 2014;29(7):847–52. DOI: 10.1007/s00384-014-1885-z.
28. Feng B. Laparoscopic Complete Mesocolic Excision on Colon Cancer (LCME). In: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), 2000. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01628250>.
29. Pekin Union Medical College Hospital. Investigate the Radical Extent of Lymphadenectomy of Laparoscopic Right Colectomy for Colon Cancer (RELARC) In: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), 2000. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02619942>.
30. Rujin Hospital. Standardization of Laparoscopic Surgery for Right Hemi Colon Cancer (SLRC) In: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): NationalLibraryofMedicine (US), 2000. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02942238>.
31. Kernan W., Viscoli C., Makuch R. et al. Stratified randomization for clinical trials. *J Clin Epidemiol* 1999;52(1):19–26. PMID: 9973070.
32. Петрова Е.П., Каприн А.Д., Грецова О.В., Старинский В.В. Злокачественные новообразования в России: обзор статистической информации за 1993–2013 гг. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2015. [Petrova E.P., Kaprin A.D., Gretsova O.V., Starinskiy V.V. Zlokacestvennoe neoplasms in Russia: an overview of statistical information for 1993–2013. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMIRTS” Minzdrava Rossii, 2015. (In Russ.)].
33. Machin D., Campbell M., Tan S., Tan S. Sample size tables for clinical studies. Chichester: Wiley-Blackwell, 2009.
34. Chow S.-C., Wang H., Shao J. Sample size calculations in clinical research. CRC Press, 2007.
35. Lachin J., Foulkes M. Evaluation of sample size and power for analyses of survival with allowance for nonuniform patient entry, losses to follow-up, noncompliance, and stratification. *Biometrics* 1986;42:507–516. PMID: 3567285.